



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

***Empleo del tratamiento antirretroviral
en la prevención del VIH***

Autor: Mónica Pavón Vergés

Tutor: Luis Miguel Bedoya del Olmo

Convocatoria: Febrero 2017

El SIDA, último estadio de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), puede considerarse la primera pandemia del siglo XXI y la principal causa de mortalidad a nivel mundial en el segmento etario entre los 20 y los 40 años¹, lo que supone una grave amenaza para la salud pública. Pese a que la introducción del TARGA (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad) a mediados de la década de los años 90 cambió por completo el espectro de la enfermedad en los países desarrollados, pasando de tener una elevadísima letalidad a convertirla en una infección *crónica* controlable, la epidemia persiste a nivel mundial². Sin embargo, por las características del virus y la inmunopatogénesis de la infección, el tratamiento de la enfermedad es insuficiente para controlar dicha epidemia y, más aún, lograr su erradicación. Es por ello que la combinación de diferentes estrategias terapéuticas resulta fundamental para alcanzar dicho fin y, entre ellas, la prevención o profilaxis debe ejercer un papel protagonista. Con el presente trabajo se pretende llevar a cabo una revisión bibliográfica de las diferentes alternativas profilácticas, tanto pre como postexposición, disponibles actualmente o en fase de investigación frente al VIH, haciendo especial hincapié en el empleo del TARGA como medida profiláctica.

- Palabras clave: VIH, prevención, PrEP, PEP

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es la manifestación clínica más grave del espectro de enfermedades causadas por la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)³. Los pacientes de dicho síndrome se caracterizan por ser víctimas continuas de neoplasias e infecciones oportunistas graves, además de otras manifestaciones clínicas que comprometen su vida y que son secundarias a la inmunosupresión inducida por el VIH. El agente etiológico fue identificado por primera vez en 1983 en el Instituto Pasteur de París por los científicos Luc Montagnier y colaboradores, galardonados con el Premio Nobel de Medicina en 2008⁴. No obstante, los primeros casos de SIDA fueron descritos dos años antes en EEUU en varones homosexuales jóvenes con Sarcoma de Kaposi y numerosas infecciones oportunistas recurrentes, antes desconocidas en ese grupo de edad. Dicho virus pasó a denominarse VIH-1 tras el posterior descubrimiento por parte de Clavel y colaboradores¹ del que se denominó VIH-2, es decir, un segundo tipo del virus y responsable de la inmensa mayoría de casos de SIDA en África Central y Occidental. Ambos virus comparten

entre un 40-50% de homología genética¹ y la filogenia molecular señala a los Virus de la Inmunodeficiencia Simiana (VIS) de los simios africanos como antecesores del VIH. Aunque tanto las vías de transmisión como la clínica del SIDA son indistinguibles en cuanto al tipo de virus transmisor, sí que parece haber diferencias respecto a la patogenicidad y velocidad de transmisión¹. En general, el VIH-1 es más patogénico, se transmite con mayor facilidad y alcanza más rápidamente el estadio final de la enfermedad, considerándose responsable de la epidemia mundial de SIDA, puesto que menos del 1% de las infecciones por VIH a nivel mundial son causadas por VIH-2.

Taxonómica y filogenéticamente, el VIH pertenece a la familia *Retroviridae*, caracterizada por poseer la enzima transcriptasa inversa (TI) y alta diversidad genética y, en concreto, al género *Lentivirus*, que se caracteriza por la tardía aparición de los síntomas (hasta 8-10 años)^{2,5}. El virión del VIH-1, como se aprecia en la **Figura 1**, es estructuralmente esférico, con un diámetro de aproximadamente 80-110 nm y está envuelto por una bicapa lipídica adquirida en su ciclo viral en la que se insertan glucoproteínas o espículas, tanto de superficie (gp120) como transmembrana (gp41), fundamentales para el reconocimiento y la entrada del virus en la célula. La nucleocápside, constituida por la proteína p24, es icosaédrica y contiene el genoma viral, formado por dos cadenas idénticas de ARN monocatenario sin fragmentar unidas por la proteína estructural p7. Además, la nucleocápside contiene proteínas con función enzimática (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y proteínas reguladoras, imprescindibles en la replicación viral^{2,6}.

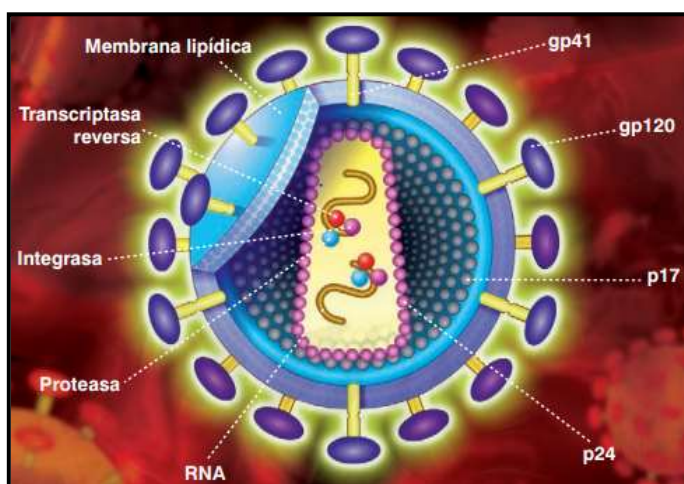


Figura 1. Componentes estructurales del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Fuente: Tobón-Pereira JC, Toro-Montoya AI. Estudio del paciente con infección por VIH. *Medicina & Laboratorio*. 2008; 14(1-2):12. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl081-2b.pdf>

Respecto al ciclo viral, el VIH tiene tropismo por el receptor CD4, principalmente presente en los linfocitos Th (CD4+), coordinadores esenciales en la respuesta inmunitaria adaptativa, en células dendríticas y células de estirpe macrófaga.

Un punto remarcable del ciclo es la capacidad del virus de permanecer en estado de latencia, que puede ser tanto preintegracional (previa a la integración del ADN proviral en el genoma del huésped) como posintegracional(1). La latencia puede definirse como el estadio no productivo, pero reversible, en el que las células infectadas no producen virus pero conservan la capacidad de hacerlo^{7,8}.

El desarrollo del tratamiento antirretroviral (TARGA o *HAART* por sus siglas en inglés) hacia 1996, considerado como uno de los mayores éxitos médicos del siglo XX, cambió drásticamente la historia natural de la enfermedad al convertirla en una infección crónica manejable⁹. Los objetivos del mismo son: (I) reducir la carga viral plasmática (CVP) por debajo de los límites de detección (<50 copias/ml) y mantenerla suprimida el mayor periodo de tiempo posible, así como dificultar el establecimiento del reservorio viral; (II) la recuperación y preservación de la competencia inmunológica del paciente, lo que se mide en un aumento de los linfocitos CD4; (III) reducir la morbilidad y mortalidad asociada al VIH; (IV) evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre las comorbilidades existentes y (V) la prevención de la transmisión del VIH^{6,10}. En función de las diferentes dianas del ciclo viral, los fármacos antirretrovirales se clasifican en las siguientes categorías: inhibidores de la TI análogos de nucleósido (ITIAN), inhibidores de la TI no nucleósidos (ITINAN), inhibidores de la proteasa (IP/r), inhibidores de la integrasa (INI) e inhibidores de la entrada (tanto los inhibidores de la fusión como los bloqueantes de CCR5)¹¹. El tratamiento inicial de elección consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociado a un ITINAN, un IP/r o un INI⁶. Estas combinaciones logran disminuir la CVP a <50 copias/ml en 48 semanas en más del 75% de los pacientes tratados. Como el inicio del TARGA se ha relacionado con una disminución de la frecuencia de transmisión del VIH, la OMS recomienda iniciar el tratamiento en todo paciente diagnosticado con VIH, independientemente de su número de linfocitos CD4+ (“*test and offer*”)¹⁰.

Las limitaciones del tratamiento son fundamentalmente la necesidad de un alto grado de adherencia- la adherencia incorrecta constituye la primera causa de fracaso terapéutico- al ser un tratamiento de por vida y la capacidad del virus de generar resistencias frente a prácticamente la totalidad de los fármacos antirretrovirales¹², hecho que resulta inevitable cuando el virus se expone a la presión selectiva de los fármacos y continúa su replicación^{6,11}. Sin embargo, la principal limitación es que no es un tratamiento curativo, sino *supresivo*¹³, al suprimir o ralentizar la replicación del VIH y

bloquear la progresión de la enfermedad, pero no actuar sobre las células ya infectadas. La interrupción del tratamiento conduce inevitablemente a un repunte en la viremia, incluso en pacientes con CVP indetectables, debido a la persistencia y activación del reservorio viral (en su mayoría linfocitos T CD4+ *helper* memoria) y los santuarios anatómicos virales (sistema nervioso, tracto genitourinario), caracterizados por la escasa penetración de los antirretrovirales, lo que impide que se alcancen adecuadas concentraciones inhibitorias^{7,14}, y de los anticuerpos. En consecuencia, la existencia del reservorio viral es el principal obstáculo en la erradicación del virus (*sterilizing cure*), puesto que el TARGA es incapaz de actuar sobre el ADN proviral integrado⁷, de manera que ante la actual inexistencia de vacunas terapéuticas o profilácticas, el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas al reservorio viral constituyen el mayor desafío para encontrar la cura de la epidemia del VIH¹⁵.

Las vías de transmisión por las que se propaga el virus son limitadas¹, destacando por encima de todas ellas la vía sexual (se considera una ETS). Asimismo, puede transmitirse por vía parenteral (drogas inyectables, transfusiones de sangre contaminada, etc.), vertical transplacentaria, perinatal o a través de la lactancia.

Pese a ser uno de los agentes infecciosos más rápidamente estudiados desde que fue identificado y de los remarcables avances científicos logrados, tales como el desarrollo de pruebas diagnósticas de bajo coste a mediados de los años ochenta, la secuenciación completa del genoma viral y el desarrollo de un tratamiento efectivo, el VIH no ha cesado de propagarse en todas las regiones¹⁶, causando desde sus comienzos 39 millones de muertes por enfermedades relacionadas con el SIDA¹⁷. Aunque la incidencia total del VIH está disminuyendo debido a la accesibilidad y asequibilidad del TARGA en los países más afectados (en 2015, 17 millones de personas tuvieron acceso al mismo, el doble que en 2010 y 22 veces más que en el año 2000)¹⁷, en un alarmante número de regiones y países, entre los que destaca Europa y concretamente España, va en aumento, así como en determinados grupos de población (los Hombres que tienen Sexo con Hombres -HSH- supusieron el 42% de todos los nuevos casos europeos de VIH en 2013)¹⁸. De acuerdo con los datos del Ministerio de Sanidad, durante el año 2014 se notificaron en España 3366 nuevos diagnósticos por VIH- aproximadamente 10 nuevos casos/día- lo que supone una prevalencia de 9,34 nuevas infecciones por cada 100000 habitantes, superior a la media europea¹⁹. La estabilidad e incluso aumento en el número de infecciones sugiere que el tratamiento y las intervenciones *únicas* de

prevención primaria actuales que evitan la exposición al virus, tales como el uso del preservativo masculino y femenino, la circuncisión masculina voluntaria, la utilización de material estéril en la inyección de drogas parenterales o incluso la terapia de sustitución de opiáceos, no son suficientes para contener la infección^{19,20}. Por ello, es fundamental que se impulse la **prevención combinada** mediante nuevas herramientas terapéuticas, ya que de acuerdo con la OMS, seguir avanzando al ritmo actual no es suficiente para frenar la epidemia y no existe ningún enfoque de prevención que tenga la capacidad de ponerla fin por sí solo²¹. Entre estas nuevas herramientas se incluye el empleo de terapia farmacológica como profilaxis previa la exposición (PrEP en su acrónimo en inglés). Además, se debe hacer un especial esfuerzo por llegar a las poblaciones clave (tasas de incidencia de VIH más altas): HSH, consumidores de drogas inyectables, trabajadores sexuales, personas transgénero y presos, así como sus entornos ya que en función del entorno sociocultural y de los grupos de población, se requerirán diferentes intervenciones combinadas²². Resulta esencial que todos ellos tengan acceso a todas las herramientas de prevención disponibles con el fin de proteger tanto a sus parejas sexuales, como a sí mismos¹⁷.

ONUSIDA, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, se ha marcado como meta la reducción del número de nuevas infecciones por VIH a menos de 500000 en el año 2020 y a menos de 200000 en el año 2030, lo que supondría el fin de la epidemia de SIDA como amenaza para la salud pública²². Para lograrlo, se precisa una prevención específica, de alto impacto y la PrEP podrá ejercer un papel protagonista e imprescindible.

2. OBJETIVOS

- Revisar el estado actual del TARGA como profilaxis pre-exposición (PrEP): ensayos clínicos, población diana, ventajas e inconvenientes y situación actual en cuanto a su aplicación.
- Describir otras alternativas preventivas diferentes a la PrEP oral que se encuentran actualmente en investigación.
- Describir la profilaxis postexposición (PEP) frente al VIH.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, guiada y tutorizada, de los estudios publicados en las bases de datos “PubMed” (NCBI), “Medline” y “Google Scholar”, utilizando las palabras clave: *HIV prevention*, *HIV pre-exposure prophylaxis*, *HIV post-exposure prophylaxis*, *HIV epidemiology*, *HIV drug resistance*, *HIV cure*. Asimismo, se han consultado libros de texto de Microbiología y Salud Pública, disponibles en formato online y/o papel, así como diferentes Guías Clínicas de Hospitales, tanto nacionales como internacionales. Por último, se consultaron diferentes webs institucionales (OMS, FDA, CDC, EMA, AEMPS, Ministerio de Sanidad) y webs de organismos especialistas en la investigación del VIH (GESIDA, ONUSIDA, SEISIDA).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La prevención o profilaxis engloba todas aquellas actividades, medidas y técnicas destinadas a evitar la aparición de la enfermedad²³. Pese a que existen diferentes niveles preventivos, la presente discusión se centrará únicamente en los mencionados a continuación: prevención primaria (profilaxis preexposición) y prevención secundaria (profilaxis postexposición).

La prevención primaria se define como *el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada*²³. Así, serán todas aquellas actividades cuyo objetivo sea evitar la transmisión o el contagio del VIH: educación sanitaria, quimioprofilaxis o quimioprevención (promoción de la salud). En cambio, la prevención secundaria es aquella que actúa en el caso de que la prevención primaria fracase, es decir, ante un posible contagio, luego persigue eliminar la enfermedad en las primeras fases del periodo patogénico (reducción de la morbilidad)²³.

❖ Prevención primaria: profilaxis preexposición

I. Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC)

El empleo de fármacos como medida profiláctica (quimioprofilaxis) para evitar infecciones o sus consecuencias clínicas es una práctica corriente en medicina, pudiéndose utilizar como ejemplos la administración de antibióticos tras diversas

cirugías o el empleo de antiparasitarios antes, durante y tras los viajes a zonas de riesgo de paludismo para prevenir la malaria¹⁹.

El uso de fármacos antirretrovirales *antes* de la exposición al VIH para evitar el contagio en personas no infectadas y con exposición de riesgo tiene la misma base teórica y por ello se denomina profilaxis pre-exposición (PrEP por sus siglas en inglés). Numerosos ensayos clínicos, que se expondrán más adelante, han demostrado tanto su eficacia en la reducción del riesgo de transmisión en este grupo de población, como su seguridad al no poder asociarse con inconvenientes (efectos adversos, resistencias, etc.) significativos²⁴.

Actualmente, los dos fármacos empleados como PrEP son dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido: tenofovir disoproxil fumarato (TDF, 245mg) y emtricitabina (FTC, 200mg), administrados conjuntamente en un mismo comprimido comercializado bajo el nombre de Truvada® (titular de la autorización de comercialización: *Gilead Sciences*). Este medicamento se ha empleado como parte del TARGA desde 2005, pero no fue hasta 2012 cuando la agencia del medicamento estadounidense (FDA) autorizó su uso como PrEP tras los prometedores resultados de los ensayos clínicos controlados realizados en diferentes colectivos (HSH, mujeres heterosexuales, transexuales y usuarios de drogas inyectables). La selección de esta combinación fue resultado de la mayor eficacia demostrada en los estudios animales previos, consiguiendo evitar la transmisión del SIV en macacos expuestos al virus por vía rectal²⁴ y por las características del TDF: alcanza altas concentraciones en tejidos genitales, baja toxicidad, posología consistente en una única administración diaria, larga vida media y bajo desarrollo de resistencias.

Respecto a los ensayos clínicos realizados, se expondrán aquellos que han resultado más relevantes y han permitido obtener una valiosa información acerca de esta emergente medida preventiva. Cabe mencionar que en la totalidad de dichos ensayos se ofrecieron diferentes servicios durante la completa duración de los mismos: información y consejo asistido (educación sanitaria) sobre los riesgos de transmisión, se suministraron preservativos e información acerca de ellos, diagnóstico y tratamiento de ITS, así como profilaxis post-exposición a todos aquellos participantes que la precisaron. Además, previo al inicio de los mismos, se verificó que todos los participantes fueran VIH seronegativos.

- **IprEx (Pre-exposure Prophylaxis Initiative), 2010:** fue el primer ensayo clínico que demostró la eficacia de la PrEP en HSH²⁴. Se desarrolló intercontinentalmente (América, África y Asia) entre 2007 y 2009. Consistió en un estudio doble ciego en el que participaron 2499 HSH seronegativos y con alto riesgo de infección que fueron aleatorizados 1:1 a recibir a recibir un comprimido diario de TDF/FTC o placebo²⁴. Los criterios de inclusión consistieron en haberse encontrado en alguna de las siguientes situaciones en los últimos seis meses²⁴: a) relación sexual anal sin preservativo con un varón de serología desconocida/VIH positivo; b) relación sexual anal con más de 3 varones diferentes; c) relación sexual transaccional (dinero, regalos, privilegios); d) diagnóstico de ITS; e) pareja de un varón VIH positivo sin uso habitual del preservativo. Tras el seguimiento y análisis de los resultados, se diagnosticaron 64 infecciones de VIH en el grupo placebo frente a las 36 infecciones en el grupo que recibió TDF/FTC, lo que supuso una reducción relativa del riesgo de infección por VIH del 44% (NNT o número de pacientes que es necesario tratar para evitar un caso de infección por VIH=62). Sin embargo, la eficacia se asoció estrechamente con la adherencia al tratamiento, puesto que al analizar los niveles de fármaco en sangre de los participantes del grupo TDF/FTC se detectó fármaco en todas las visitas en únicamente un 30% de los sujetos. Así, en aquellos sujetos en los que la adherencia fue alta, la PrEP redujo el riesgo relativo de infección en un 73%, alcanzando incluso en algunos casos cifras del 92%^{25,26}.

Es importante destacar dos aspectos: por una parte, durante el ensayo ningún sujeto tuvo que retirarse debido a los efectos secundarios de los fármacos, ya que estos fueron muy leves, autolimitados y en su mayoría gastrointestinales (náuseas, vómitos, etc.)²⁶. Por otra parte, uno de los aspectos teóricos más temidos fue la posibilidad de que se incrementaran las prácticas sexuales de riesgo (menor uso del preservativo y el consiguiente aumento de ITS) por la aparente seguridad obtenida con el tratamiento²⁴, ya que podría disminuir la percepción del riesgo. No obstante, no se apreció ninguna diferencia en ambos grupos, pero los investigadores constataron que al tratarse de un estudio aleatorizado y ciego, no era posible valorar el impacto de la PrEP en este aspecto²⁴.

- **PROUD (Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: immediate or Deferred), 2016:** ensayo clínico desarrollado en el Reino Unido. A diferencia del estudio iPrEX, este ensayo fue abierto, puesto que pretendía simular lo que sería la implementación de esta estrategia preventiva en las clínicas de ITS y así poder conocer el impacto que tendría en la modificación de las prácticas sexuales de riesgo. Así, los participantes conocían si tomaban la profilaxis. Los sujetos- HSH y mujeres transexuales que en los tres meses previos habían tenido relaciones sexuales anales sin protección- fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo recibió 1 comprimido/día de TDF/FTC de forma inmediata (desde la visita de selección), mientras que el segundo grupo retrasó su inicio 12 meses²⁴. Pese a que inicialmente se planificó incluir 5000 sujetos, el comité de seguimiento se vio obligado a finalizar prematuramente el ensayo (pacientes totales: 544) y ofrecer tratamiento a la totalidad de los participantes al detectarse un aumento significativo de infección de VIH en el grupo de tratamiento diferido²⁴. Sólo se detectaron 3 nuevas infecciones en el grupo tratado de manera inmediata frente las 20 infecciones del grupo diferido, lo que supone una tasa de reducción del riesgo del 86% (NNT=13 sujetos)²⁴. Los buenos resultados son consecuencia de la alta adherencia (88%) registrada durante el estudio; 2 de las 3 infecciones detectadas en el brazo de tratamiento inmediato se dieron en pacientes que llevaban varios meses sin recoger la medicación. Pese a que el estudio se diseñó con el objetivo de conocer el impacto de la PrEP en las conductas de riesgo, este aspecto no pudo estudiarse debido a la escasa implicación de los participantes, ya que teóricamente debían llevar un diario en el que registrasen dichas prácticas²⁴. Sin embargo, en ambos grupos no hubo diferencias significativas respecto a la incidencia de ITS²⁵, hecho que sugiere que no se produjo ninguna “compensación del riesgo” en aquellas personas que recibieron profilaxis.
- **IPEGAY (Intervention Preventive de l’Exposition aux Risques avec et pour les Gays), 2015:** a diferencia de los ensayos anteriores en los que la pauta oral de PrEP se realizaba de forma continua, este ensayo clínico doble ciego desarrollado en Francia y Canadá estudió la eficacia de la PrEP cuando esta se administraba de manera intermitente/ a demanda. Se reclutaron 400 HSH²⁴, asignados aleatoriamente bien al grupo placebo, que siguió el mismo esquema que el grupo control, o bien al grupo que recibía 2 dosis de TFC/FTC en las 24-2 horas previas a la relación sexual,

seguido de 1 comprimido a las 24 horas y un último a las 48 horas de dicha relación. Además, en el caso de continuar manteniendo relaciones sexuales se continuaba con 1 comprimido diario hasta el último contacto y posteriormente se tomaban 2 comprimidos más separados 24 horas^{19,24}. Al igual que en el estudio PROUD, el comité de seguridad suspendió el estudio anticipadamente debido al aumento significativo de infecciones en el grupo placebo (14) frente al grupo control (2); el resultado fue una reducción del riesgo relativo de infección del 86% (NNT= 18)²⁴. Los dos casos de infección en el grupo control fueron consecuencia de la prácticamente nula adherencia de ambos participantes, los cuales dejaron de tomar la medicación meses antes de contraer la infección. Al igual que en los estudios anteriores ya detallados, no se detectaron cambios en el comportamiento sexual al no haber diferencias significativas en cuanto a la incidencia de ITS ni en la prácticas de riesgo en ambos grupos. Sin embargo, al tratarse de un estudio doble ciego no fue posible sacar conclusiones sobre el posible incremento de riesgo compensatorio²⁴.

Estudio (año)	Población, Lugares de reclutamiento	N	Diseño	Intervención	Infecciones VIH, N		Reducción tasa de infección por VIH, % (IC 95%)	NNT
					PrEP	Placebo		
IPrEX (2010)	HSH y mujeres transexuales; América, Asia, África	2499	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo	TDF/FTC	36	64	44 (15-63)	62
PROUD (2016)	HSH y mujeres transexuales; Reino Unido	544	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario inmediato o diferido	TDF/FTC	3	20	86 (64-96)	13
IPERGAY (2015)	HSH y mujeres transexuales; Francia, Canadá	400	Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral a demanda o placebo	TDF/FTC	2	14	86 (40-98)	18

Tabla 1: Ensayos clínicos de PrEP oral basada en regímenes de TDF/FTC. Fuente: Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. GESIDA. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/gesida-guiasclinicas-2016-br-profilaxis_preexposicion_VIH.pdf

La totalidad de los estudios anteriores, cuyos diseños y resultados se enumeran en la **Tabla 1**, tuvieron como participantes únicamente a HSH y mujeres transexuales. Sin embargo, se han realizado numerosos ensayos clínicos en usuarios de drogas

inyectables y parejas heterosexuales con resultados muy dispares y estrechamente relacionados con la adherencia, quedando de nuevo patente la necesidad de una alta adherencia para mantener la eficacia de la profilaxis^{24,27}.

II. Tenofovir tópico (gel vaginal)

Cabe mencionar un último ensayo clínico con tenofovir, el ensayo **CAPRISA 004** (**Centre of the AIDS Program of Research in South Africa**), cuyos resultados constituyeron la primera demostración del beneficio y de la capacidad de una formulación tópica- gel vaginal de tenofovir al 1% aplicado 12 horas antes y después de las relaciones sexuales²⁴- de ser empleada como profilaxis vaginal frente al VIH. Se desarrolló en Sudáfrica (2007-2010) y logró una reducción global del riesgo del 39%, alcanzando cifras del 54% en mujeres con una adherencia superior al 80%²⁸. Ningún ensayo realizado con PrEP oral en mujeres africanas había tenido buenos resultados debido a la baja adherencia (barrera sociocultural por falta de confianza y temor a ser estigmatizados), por lo que la aplicación tópica parece, *a priori*, una alternativa más apropiada y atractiva para esta población y pone de manifiesto la necesidad de desarrollar métodos preventivos que se adapten a las características de la población a la que se dirigen. Sólo en África Subsahariana se concentran el 70% de las infecciones totales por VIH¹⁶; las adolescentes (15-24 años) y mujeres jóvenes africanas, por su mayor vulnerabilidad y la violencia de género, presentan una tasa de infección que es el doble respecto a la de los niños y hombres de la misma edad²⁹, luego resulta prioritario lograr la disminución del riesgo de infección en este colectivo.

Mientras que la FDA aprobó el uso de TDF/FTC como PrEP en 2012, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no lo ha hecho hasta julio de 2016³⁰, momento a partir del cual se ha incluido esta indicación en la ficha técnica del fármaco. La aprobación de esta indicación en ambas agencias reguladoras del medicamento no ha sido un proceso rápido debido a la controversia generada en la sociedad²⁴, centrada básicamente en los siguientes aspectos:

- Compensación del riesgo: la preocupación más extendida en la comunidad científica es que el uso generalizado de la PrEP en la vida real favorezca la adquisición y difusión de otras ITS²⁴ debido a un menor uso del preservativo ante la posible disminución de la percepción del riesgo²⁵, lo que contrarrestaría los beneficios de la PrEP. A diferencia del preservativo, la PrEP no protege ni frente a otras ITS ni evita

embarazos no deseados. Al contrario de lo esperado, ni los ensayos clínicos ni los programas de implantación piloto en la vida real han documentado un aumento en la incidencia de ITS^{24,27} aunque se debe tener en cuenta que en los ensayos doble ciego los pacientes pueden haber adoptado conductas más conservadoras³¹ ante la incertidumbre de saber si formaban o no parte del grupo control. Todos los organismos que han publicado recomendaciones acerca de la PrEP insisten en la importancia de mantener el uso del preservativo y del seguimiento médico (educación sanitaria o *counselling*), que ejercería el papel de los servicios de reducción de riesgo ofrecidos en la totalidad de los ensayos clínicos.

Por otra parte, no se puede obviar el hecho de que el colectivo de los HSH ya tiene de manera habitual relaciones sexuales no protegidas y que presenta una alta prevalencia de ITS, por lo que el aumento de ITS no debería imputarse a la introducción de la PrEP, sino que es el resultado de la ausencia de programas adecuados de prevención, cribado y tratamiento²⁴. De acuerdo con GESIDA, la verdadera preocupación debería centrarse en determinar si esta herramienta preventiva disminuye el riesgo de infección en personas que no utilizan habitualmente preservativos por distintas razones²⁴.

- Resistencias: el desarrollo de resistencias virales al TDF/FTC y consecuente contagio de sujetos durante la administración de la PrEP en los ensayos clínicos fue altamente infrecuente y estuvo limitada prácticamente a individuos que iniciaron el ensayo estando ya infectados por el virus, concretamente en la etapa de primoinfección, cuyos síntomas pseudogripales pueden ocasionar confusión²⁴. En la mayoría de estos casos, dichas resistencias no fueron al TDF, sino a la FTC (mutación M184V: sustitución de una metionina por una valina en el codón 184)³².

Las resistencias son consecuencia de la replicación viral persistente en presencia de concentraciones subóptimas de antirretrovirales^{27,32}. En otras palabras, generalmente se producen, o bien en pacientes en los que la adherencia al tratamiento es escasa, o bien en pacientes que inician la PrEP ya infectados. El problema de las resistencias no es sólo la aparición de las mismas ante un determinado régimen terapéutico, sino que el desarrollo de resistencias cruzadas puede limitar la respuesta a tratamientos posteriores³², luego es imprescindible identificarlas para así poder individualizar y optimizar al máximo cualquier régimen

terapéutico. En consecuencia, ante la posible adquisición de VIH durante la PrEP, se realizaría en primer lugar la prueba de resistencias al sujeto en cuestión e inmediatamente se comenzaría con tratamientos alternativos.

En cuanto a la aplicación de la PrEP en la vida real, se han publicado dos casos de resistencias (EEU y Canadá) en pacientes con una elevada adherencia al tratamiento profiláctico aunque finalmente se determinó que la transmisión viral se debió a no usar preservativo durante las relaciones sexuales y los virus que se transmitieron en ambos casos eran multirresistentes.

En conclusión, para evitar el riesgo de aparición de resistencias en todo paciente candidato a iniciar un régimen de PrEP son imprescindibles dos aspectos. En primer lugar, descartar la infección pre-existente por VIH²⁴: valorar signos y síntomas de primoinfección o seroconversión y solicitar serología del VIH (prueba *ELISA de 4ª generación*: detección simultánea de anticuerpos anti-VIH y del antígeno p24)³³. Ante la duda, se pospondrá el inicio de la PrEP hasta poder descartar con seguridad la infección. Además, durante la duración de la PrEP se deben realizar controles aproximadamente cada tres meses que descarten la infección al tener una eficacia muy alta pero no del 100%³⁴. En segundo lugar, la necesidad de una elevada adherencia para lograr ópticos niveles de fármaco que imposibiliten la replicación viral.

- Seguridad a largo plazo: pese a que la información respecto a la seguridad de la PrEP a largo plazo es muy limitada y son necesarios futuros estudios que confirmen que el balance beneficio/riesgo es favorable, los datos obtenidos hasta el momento indican que la tolerancia al fármaco es buena y que la incidencia de efectos adversos es muy baja²⁴. Cabe destacar que existen evidencias de que el TDF provoca alteraciones renales (disminución del aclaramiento de creatinina-ClCr-, hipofosfatemia, etc.), por lo que antes de iniciar el tratamiento profiláctico debe evaluarse y monitorizarse la función renal de *todos* los pacientes³⁴ y se desaconseja su uso en pacientes con ClCr<60ml/min por falta de datos. Asimismo, durante algunos ensayos clínicos se observó una pequeña disminución de la densidad mineral óseas, aunque no fue significativo y revirtió al cesar el tratamiento^{24,26,34}.

🚦 Pobaciones especiales³⁴: No hay datos de uso de TDF/FTC en población < 18 años. Se desaconseja su uso durante la lactancia materna ante el paso de los principios activos a la leche. Respecto al embarazo, no existe consenso entre las diferentes guías, ya que mientras la CDC contempla la indicación de PrEP periconcepcional y la recomienda en caso de mujeres con parejas infectadas en tratamiento con TARGA y sin acceso o rechazo a otras técnicas de reproducción asistida³⁵, otras guías sostienen que si la pareja seropositiva está correctamente tratada, las relaciones sexuales periconcepcionales sin protección son razonablemente seguras y no sería necesario iniciar PrEP.

- Coste/efectividad: los estudios realizados en Reino Unido señalan que la PrEP sería coste-efectiva y que incluso ahorraría costes, siempre y cuando el precio del fármaco se redujese a la mitad- la patente vence en 2017- y se aplicase de manera conjunta con otras estrategias preventivas³⁶. En Reino Unido, el coste total anual sanitario de un paciente con VIH es aproximadamente el doble que el coste que supondría un año de PrEP²⁷. Además, el tratamiento de una persona seropositiva es un tratamiento de por vida, a diferencia de la PrEP (periodos puntuales). Sin embargo, la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) sostiene que se precisan estudios que analicen el impacto económico de la PrEP en el presupuesto sanitario, ya que en ocasiones una intervención coste-efectiva no es siempre asequible en un sistema de cobertura sanitaria pública como podría ser el caso de España³⁶.

SITUACIÓN EUROPEA ACTUAL:

A finales de 2015, Francia autorizó el uso de PrEP amparándose en una Recomendación de Uso Temporal (RTU; 3 años de duración), convirtiéndose en el primer país europeo en dispensarla amplia y gratuitamente a través de su sistema de salud (>120 clínicas participantes)³⁷ y en el segundo detrás de Estados Unidos en dar luz verde a su utilización. Recientemente, nuevos países europeos (Holanda y Bélgica) han iniciado estudios de PrEP con el objetivo de estudiar nuevas pautas posológicas (los sujetos podrán escoger o bien la pauta diaria o bien la pauta a demanda e incluso cambiarla durante el estudio), reunir datos de adherencia y continuar analizando la posible compensación de riesgo³⁸.

ESPAÑA Se estima que actualmente viven en España 130.000-160.000 personas con VIH, dato que representa una prevalencia global del 0,4% en la edad adulta³⁶. Sin

embargo, una cuarta parte de los afectados desconoce que están infectados, lo que supone que la prevalencia de infección oculta es del 0,1%. Este porcentaje de personas transmite el virus de manera inconsciente y constituyen una de las principales razones por las que la epidemia persiste a pesar de que la mayoría de los pacientes diagnosticados estén tratados adecuadamente²⁴. Al analizar la epidemia española de VIH desde sus inicios, se aprecia un cambio en la tendencia de transmisión: en un primer momento el uso de drogas parenterales en condiciones no higiénicas supuso la primera causa de contagio, pero actualmente las relaciones sexuales desprotegidas y concretamente aquellas entre HSH, constituyen la principal vía de transmisión³⁹. La incidencia de infección en HSH en estudios nacionales (53,9% casos) la sitúa en los niveles en los que la PrEP se considera una opción idónea dentro del paquete de prevención²⁴.

De acuerdo a las recomendaciones de GESIDA²⁴, la implantación de la PrEP en España debería realizarse como se explica a continuación:

Candidatos a recibir PrEP: la PrEP no debe aplicarse como medida *general* de prevención del VIH, sino que debe limitarse a aquellos casos que presenten un alto riesgo de contagio (>2 casos por cada 100 personas y año)^{24,40}: (1) HSH o personas transgénero con relaciones anales sin protección a lo largo de los últimos 6 meses y, al menos, una de las siguientes situaciones: a) dos o más parejas sexuales diferentes; b) episodios de ITS; c) prescripción de profilaxis post-exposición; d) uso de drogas durante las relaciones sexuales; (2) Trabajadores sexuales expuestos a relaciones no protegidas; (3) parejas de personas VIH positivas no tratadas; (4) usuarios de drogas inyectables.

Prescripción PrEP²⁴: al ser una intervención médica, debe ser prescrita y supervisada por un facultativo, el cual realizará el seguimiento trimestral del paciente durante toda la PrEP; en este caso debe ser experto en la infección por el VIH, en el uso del TARGA, de ITS y en salud sexual. De acuerdo con la legislación actual, la dispensación de la medicación quedaría limitada a las farmacias hospitalarias. Respecto a la pauta posológica, es preferible la pauta diaria a la pauta intermitente puesto que esta última puede ocasionar confusión, lo que repercutiría en la adherencia y efectividad. Además, debe tenerse en cuenta que no se alcanzan niveles efectivos hasta 7 días en hombres y 21 días en mujeres tras la primera toma²⁷.

Aunque la PrEP generalmente hace referencia al empleo de fármacos antirretrovirales administrados por *vía oral*, actualmente se encuentran en fase de investigación alternativas, algunas de las cuales se expondrán a continuación. Además, el hecho de que adherencia y efectividad estén tan estrechamente relacionadas, ha conducido a que se investiguen nuevas formas de liberación que permitan un régimen posológico diferente a la administración diaria de medicación.

III. Anillo vaginal de dapivirina

Los anillos vaginales microbicidas constituyen una novedosa y potencial alternativa preventiva, sobre todo, en aquellos colectivos que no se han adaptado por diversas razones a la PrEP oral, como ha ocurrido en las mujeres africanas. Aunque por el momento la tecnología de estos anillos ha sido empleada con éxito sólo para la aplicación de anticonceptivos y terapia hormonal, los resultados de dos ensayos clínicos en fase III conducidos paralelamente (**The Ring Study** y **ASPIRE**) desarrollados en África han abierto la puerta a futura investigación en este campo⁴¹. El anillo vaginal mensual de 25 mg dapivirina (ITINAN) logró en ambos ensayos una eficacia preventiva global del 31% y 27% respectivamente⁴², aunque la eficacia fue del 60% en mujeres > 25 años⁴³ e incluso se alcanzaron cifras del 56 y 75% en las participantes en las que se reportó una elevada adherencia. Dichos resultados son muy superiores a los obtenidos en los ensayos clínicos en mujeres africanas con PrEP oral de TDF/FTC, en los que la adherencia fue prácticamente nula.

Los anillos vaginales presentan varias ventajas potenciales frente a la vía oral⁴³: (1) elevada discreción, reduciendo la estigmatización: la mujer tiene la posibilidad de emplear esta estrategia protectora pese a no tener el consentimiento de su pareja sexual; importante en países en los que existe una elevada tasa de violencia de género y delitos sexuales; (2) Liberación sostenida: sólo tienen que reemplazarse cada mes, o incluso al cabo de más tiempo (hasta 3 meses), lo que estimula la adherencia al tratamiento, factor crucial para que este resulte efectivo; (3) Privacidad: los anillos pueden insertarse y extraerse en privado por su facilidad de aplicación; además, no interfieren con la actividad sexual (alta aceptabilidad). Finalmente, los anillos ofrecen mayor versatilidad en la dosificación, incluyendo la posibilidad de aplicar combinaciones de antirretrovirales o de formular uno de estos fármacos junto con un anticonceptivo (TDF o dapivirina + levonorgestrel) que evite embarazos no deseados⁴¹.

IV. Formulaciones inyectables de larga duración: Cabotegravir, Rilpivirina

Cabotegravir (inhibidor de la integrasa en fase de investigación clínica para el tratamiento y prevención del VIH y que aún no ha sido autorizado por la FDA) y Rilpivirina (ITINAN autorizado por la FDA para el tratamiento del VIH)⁴⁴ son los dos principios activos protagonistas de los ensayos clínicos que se encuentran actualmente en desarrollo (**HPTN 077**, **HPTN076**). A diferencia de la totalidad de los ensayos anteriores, estos ensayos persiguen estudiar la eficacia de la PrEP y el impacto en la adherencia cuando los fármacos son administrados por vía parenteral. La ventaja de la inyección sería ampliar la duración de los efectos terapéuticos a 2-3 meses, lo que además de facilitar la adherencia, podría reducir la estigmatización de los usuarios de PrEP al poder ser percibidos socialmente como irresponsables. No obstante, también tiene limitaciones, como se analizó en el estudio **Éclair** en el que se administró tres inyecciones de Cabotegravir intramuscular espaciadas cada una de ellas 12 semanas⁴³. Se reveló la existencia de lo que se conoce como “drug tail”, es decir, un periodo largo y en cierto modo impredecible que ocurre meses después de la administración parenteral del fármaco cuando las concentraciones del mismo empiezan a decaer (eliminación) como se aprecia en la **Figura 2**, y durante el cual el sujeto presenta concentraciones subterapéuticas, lo que podría inducir a que se desarrollasen resistencias. Para solucionarlo, se ha administrado profilaxis oral con TDF/FTC hasta 12 meses después de finalizar los ensayos para asegurar la completa eliminación del fármaco.

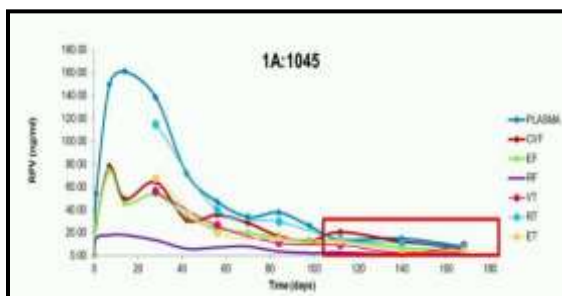


Figura 2. Gráfica que muestra el “drug tail” de la Rilpivirina encuadrado en rojo.

Fuente: Diapositiva tomada de la presentación “The Promise and Challenges of Sustained delivery of PrEP”: McGowan, CROI 2016.

❖ Prevención secundaria: profilaxis postexposición^{45,46}

La Profilaxis Post-Exposición (PPE) forma parte de las medidas de prevención secundaria para prevenir la infección del VIH cuando la prevención primaria ha fallado y hay riesgo de exposición viral.

Dicha exposición puede ser ocupacional (trabajadores sanitarios y asimilados) o no ocupacional (fuera del ámbito laboral, tales como la exposición sexual sin protección o el uso compartido de jeringuillas). La PPE debe utilizarse como medida esporádica y excepcional, es decir, sólo en caso de que el riesgo de transmisión sea alto; jamás como método preventivo habitual ni cuando el riesgo es despreciable o nulo.

En la actualidad, la pauta de tratamiento de elección ante cualquier caso que precise PEP sigue el mismo esquema que el tratamiento de una persona diagnosticada con VIH: 2 ITIAN (preferentemente TDF/FTC coformulados, es decir, el mismo fármaco que el empleado en la PrEP) asociados a un tercer fármaco de otra familia (IP/r o INI por las bajas resistencias documentadas, normalmente raltegravir). Se desconoce la duración óptima de PEP, pero en función de los resultados obtenidos en estudios en modelos animales y transmisiones ocupacionales, la duración recomendada son 28 días de tratamiento. Además, siempre debe iniciarse lo antes posible tras la exposición, preferiblemente en las primeras 24 horas y no más tarde de las 72 horas. Cabe mencionar que la adherencia puede estar condicionada por la aparición de reacciones adversas de los fármacos antirretrovirales, ya que parece ser que la incidencia de efectos secundarios es mayor en los usuarios de PEP que en los pacientes infectados por el VIH. En consecuencia, los individuos que reciban PEP deben ser monitorizados.

Finalmente, a cualquier persona que haya sido evaluada tras una exposición ocupacional o no e independientemente de que se le vaya a administrar PEP, se le debe ofrecer un plan de seguimiento completo (clínico, analítico, información y apoyo psicológico).

5. CONCLUSIONES

- Ningún enfoque aislado de prevención tiene capacidad para frenar la epidemia de VIH por sí mismo, luego es fundamental impulsar la **prevención combinada**.
- La PrEP es una medida preventiva segura, eficaz y coste-efectiva que debe formar parte de una estrategia global de prevención y no debe sustituir en ningún caso la utilización del preservativo al ser la única forma de protegerse del VIH y de otras enfermedades de transmisión sexual. La adherencia a la medicación es requisito fundamental para que la PrEP sea efectiva.
- La PEP es una herramienta de prevención secundaria que sólo debe emplearse en aquellos casos en los que el riesgo de transmisión viral es muy elevado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gatell-Artigas JM, Clotet-Sala B, Podzamczar D, Miró-Meda JM, Mallolas-Masferrer J. *Guía Práctica del Sida: clínica, diagnóstico, tratamiento*. 13ª ed. Escofet Zamora S.L; 2013.
2. Pachón-Díaz J, Pujol E, Rivero-Román A. *La infección por el VIH: Guía Práctica*. 2ª ed. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.
3. Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Enfermedades infecciosas : síndrome de inmunodeficiencia adquirida*. Elsevier España. 7ª ed; 2012.
4. Fleck F. *A significant discovery, now a dream for a cure*. An interview with Françoise Barré-Sinoussi. Bull World Health Organ. 87(1):10-1.2009. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/1/09-040109.pdf>
5. Sierra-García de Quevedo JJ. *Taxonomía y virus de la Inmunodeficiencia Humana*. Revista Mexicana de Patología Clínica. 2004; 51 (1):1-3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2004/pt041h.pdf>
6. Iglesias-Peinado I, Lozano-Fernández R. *Prácticas tuteladas en Farmacia Hospitalaria*. Facultad de Farmacia UCM. 1ª ed; 2014.
7. Lubomirov R, Laosa-Zafra O, Ochoa-Mazarro D. *Fármacos que actúan sobre el reservorio del VIH*. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz.
8. Siliciano R, Greene W. *HIV Latency*. Cold Spring Harb Perspect Med 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234450/pdf/cshperspectmed-HIV-a007096.pdf>
9. Muñoz-Medina L. *Interrupción estructurada del tratamiento*.
10. Lozano F, López-Aldeguez J. *Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana*. GESIDA. 2016.
11. Wainberg M, Han YS, Mesplède T. *Might Dolutegravir be part of a functional cure for VIH?* Can. J. Microbiol. 2016;62:375-382.
12. Gatell-Artigas JM, Blanco JL, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL. *Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudio de resistencias en la práctica clínica*. Infecc Microbiol Clin 2001; 19(Monográfico): 53-60.
13. Calero JDR, Miguel ÁG de. *Diccionario de epidemiología, salud pública y comunitaria*. Editorial Universitaria Ramon Areces; 2005. 233 p.
14. Shang HT, Ding JW, Wu T, Zhang QL, Liang FJ. *Progress and challenges in the use of latent HIV-1 reactivating agents*. Acta Pharmacologica Sinica (2015) 36: 908–916.
15. Lewin S, Evans V, Elliott J, Spire B, Chomont N. *Finding a cure for HIV: will it ever be achievable?* Journal of the International AIDS Society 2011, 14:4
16. *VIH/SIDA: resistir a un agente mortífero*. OMS: Informe sobre la salud en el mundo. 2003.
17. Comunicado de prensa ONUSIDA. 2016. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/20160712_PR_Prevention_Gap_Report_es.pdf
18. Strömdahl S, Hickson F, Pharris A, Sabido M, Baral S, Thorson A. *A systematic review of evidence to inform HIV prevention interventions among men who have sex with men in Europe*. Euro Surveill. 2015;20(15). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21096>
19. Sánchez-Conde M, López-Bernaldo JC. *Profilaxis preexposición (PrEP): una nueva vía de controlar la transmisión*. Revista multidisciplinar del SIDA. 2016; 4 (7).
20. Olmeda-Ortega J, Casabona J. *Guía de actuación para la profilaxis postexposición no ocupacional del VIH. Recomendaciones GESIDA/CEESCAT/PNS*. 2002.
21. *Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021: Hacia el fin del SIDA*. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250574/1/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf>
22. Programa Conjunto de las Naciones Unidas contra el VIH/SIDA (ONUSIDA). *Acción acelerada para la prevención combinada*. 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2766_Fast-tracking_combination_prevention_es.pdf
23. Bernal Salas G. *Tema 12: Prevención y Promoción de la salud*. En: Manual CTO Oposiciones de Enfermería. Disponible en: http://www.grupocto.es/web/editorial/pdf/cap_muestra/af_012_ope_bal.pdf
24. Antela A, García F, Moreno S. *Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España*. GESIDA. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf
25. Castillo-Soria O. *¿Qué funciona y qué no funciona en la prevención del VIH y las ITS?* Revista Multidisciplinar del SIDA. 2015; 3(6): 6-16. Disponible en: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/wp-content/uploads/2016/04/que-funciona-Monografico-II.pdf>

26. US Public Health Service. *Preexposure Prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States-2014: A clinical practice Guideline*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
27. NAM: AIDSmap. *PREP: Briefing paper*. 2015. Disponible en: http://www.aidsmap.com/v635723833203470000/file/1187955/PrEP_briefing_paper.pdf
28. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE. *Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women*. Science. 2010;329(5996):1168-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001187/pdf/nihms-254460.pdf>
29. ONUSIDA. *The Gap Report*. 2014. Disponible en: http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
30. European Medicines Agency (EMA). *Summary Of Opinion (post authorisation): Truvada*. 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000594/WC500210842.pdf
31. Fonner VA, Dalglisch SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. *Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all population*. AIDS. 2016; 30(12):1973-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949005/pdf/aids-30-1973.pdf>
32. Carmona A. *Resistencia a los fármacos antirretrovirales*. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/2_AF_VIH_2002/7_resistencias.pdf
33. Castillo-Soria O, Rivero Montesdeoca Y. *Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el ámbito sanitario*. 2014.
34. AEMPS. *Anexo 1: Ficha técnica o resumen de las características del producto*. 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Division of HIV/AIDS Prevention. *Hoja informativa para el proveedor: PrEP durante la concepción, el embarazo y la lactancia*. Disponible en: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prep_gl_clinician_factsheet_pregnancy_spanish.pdf
36. Beltrán-Aguirre JL, Díez D, Ortún-Rubio V. *Posicionamiento SESPAS 01/2016 Debate sobre la posible introducción de la profilaxis pre-exposición del VIH (PrEP) en España*. 2016. Disponible en: <https://www.sespa.es/adminweb/uploads/docs/Posicionamiento%20SESPAS%20ProfilaxisPreExposicionVIH.PDF>
37. *Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU): protocole de suivi de personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie preexposition au VIH*. 2016.
38. Reyniers T, Hoorenborg E, Vuylsteke B, Wouters K, Laga M. *Pre-exposure prophylaxis (PrEP) for men who have sex with men in Europe: review of evidence for a much needed prevention tool*. Sex Transm Infect. 2016;0;1-5.
39. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Informe Nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS. Plan nacional sobre el SIDA*. 2014. Disponible en: http://files.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2014countries/ESP_narrative_report_2014.pdf
40. Antela A. *PrEP: experiencias en Europa e impacto en el control de la epidemia*. Ponencia Congreso GESIDA 2016. Disponible en: http://www.congresogesida.es/Ponencias/02JUEVES/1215-1345_MESA_REDONDA2A/3_Antonio_Antela.pdf
41. International Partnership for Microbicides (IPM). *Microbicides: nueva ciencia, nueva esperanza*. Informe anual 2009. Disponible en: http://www.ipmglobal.org/sites/default/files/IPM_AnnualReport_SP_lowres.pdf
42. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L-G, Gama C, Gill K. *Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women*. New England Journal of Medicine. 2016; 375(22):2133-43. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1602046>
43. Hillier S. *Prevention, Prevention, Prevention*. Ponencia Congreso GESIDA 2016.
44. Landovitz RJ, Kofron R, McCauley M. *The promise and pitfalls of long-acting injectable agents for HIV prevention*. Curr Opin in HIV AIDS. 2016; 11(1):122-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747082/pdf/nihms755188.pdf>
45. GESIDA. *Documento de consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB y VHC en adultos y niños*. 2015.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or other Nonoccupational Exposure to HIV*. 2016.